

## DORIPENEM – NOWY LEK Z GRUPY KARBAPENEMÓW

dr n. med. Dorota Żabicka, prof. dr hab n. med. Waleria Hryniewicz  
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów  
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Doripenem (nazwa handlowa Doribax, Janssen-Cilag) jest nowym syntetycznym lekiem z rodziny karbapenemów dopuszczonym do leczenia decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration – FDA) w 2007 roku oraz Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency – EMEA) w 2008 roku [1, 6, 8]. Decyzją EMEA w Europie został zarejestrowany do leczenia pacjentów dorosłych z zakażeniami przebiegającymi pod postacią:

- szpitalnego zapalenia płuc, w tym VAP – zapalenia płuc związanego z mechaniczną wentylacją;
- powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej;
- powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek.

### Dane kliniczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, skuteczność działania doripenemu jest zależna od czasu, w którym stężenie leku w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ( $\%T > MIC$ ). Lek najczęściej jest stosowany w dawce 500 mg co 8 godzin we wlewie trwającym od 1 do 4 godzin, czas trwania leczenia od 5 do 14 dni [5, 8, 13]. Wydłużenie czasu infuzji do 4 godzin zwiększa  $\%T > MIC$  i jest wskazane zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zakażeniami lub zakażeniami wywołanymi przez mniej wrażliwe patogeny, szczególnie w przypadku zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2, 5, 8, 13]. Dawkę leku należy modyfikować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli klirens kreatyniny spada poniżej 50 mL/min [1, 8]. Leku nie należy podawać u chorych z nadwrażliwością na karbapenemy i jakiegokolwiek z antybiotyków z grupy  $\beta$ -laktamów. Oprócz reakcji nadwrażliwości z działań niepożądanych obserwowano: bóle głowy, napady drgawkowe, nudności i biegunkę, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, zakażenia grzybicze jamy ustnej i sromu, zapalenie żył, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, świąd i wysypkę [1, 8].

## **Mechanizm i zakres działania doripenemu**

Mechanizm działania doripenemu, podobnie jak innych leków z grupy  $\beta$ -laktamów, polega na blokowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez przyłączanie się do białek wiążących penicylinę (PBP), głównie PBP 1a, 1b, 2 i 3, przy czym u różnych gatunków bakterii preferencyjnie przyłącza się on do różnych typów białek PBP [8]. Przyłączanie się leku do białek PBP zaburza syntezę ściany komórkowej bakterii i prowadzi do śmierci komórki bakteryjnej.

Doripenem wykazuje aktywność *in vitro* wobec pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym także wobec producentów ESBL i szczepów z derepresją AmpC, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. i *Haemophilus* spp. [2, 6, 7, 9, 11]. Stwierdzono także jego aktywność *in vitro* wobec *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców z grupy „viridans”, *Enterococcus faecalis* oraz *Staphylococcus* spp. wrażliwych na metycylinę [8]. Wykazuje również aktywność *in vitro* wobec wielu bakterii beztlenowych, w tym także tych najczęściej hodowanych z zakażeń w obrębie jamy brzusznej, takich jak pałeczki z grupy *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp. czy *Peptostreptococcus* spp. [4, 6, 8, 10]. **Aktywność *in vitro* nie oznacza automatycznie skuteczności klinicznej leku.** Stosowanie doripenemu powinno być zarezerwowane do leczenia ciężkich zakażeń wywoływanych przez wielooporne pałeczki Gram-ujemne, leczenia zakażeń o mieszanej etiologii lub zakażeń wywoływanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [8].

## **Oporność na doripenem**

Gatunkowo odporne na doripenem są *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Legionella* spp. [6, 8]. Doripenem jest nieaktywny wobec metycylino-opornych *Staphylococcus aureus* (MRSA) i metycylino-opornych gronkowców koagulazo-ujemnych (MRCNS) [1, 3, 8]. Nabyta oporność na doripenem u pałeczek Gram-ujemnych jest związana z produkcją enzymów inaktywujących lek (karbapenemaz) lub zmianą przepuszczalności osłon komórkowych [1, 6, 8]. Szczepy odporne w nabytym mechanizmie oporności stwierdzano wśród *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp. i *Burkholderia cepacia*. Szczepy odporne na inne karbapenemy wykazują zwykle równocześnie oporność na doripenem [1, 6, 8].

## Oznaczanie wrażliwości na doripenem

Metodyka oznaczania wrażliwości na doripenem jest taka sama jak w przypadku pozostałych karbapenemów. Należy stosować metodę odpowiednią dla badanej grupy drobnoustrojów. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [3] wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) doripenemu są następujące:

<i>Enterobacteriaceae</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 4$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 4$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 4$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 1$ mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> grup A, B, C, G	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 1$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 1$ mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 4$ mg/L
Bakterie beztlenowe	wrażliwe $\leq 1$ mg/L i odporne $> 1$ mg/L

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration – FDA) proponuje tylko kategorię „wrażliwy”, z następującymi wartościami granicznymi:

<i>Enterobacteriaceae</i>	wrażliwe $\leq 0,5$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	wrażliwe $\leq 2$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	wrażliwe $\leq 1$ mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (tylko <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> )	wrażliwe $\leq 0,12$ mg/L
Bakterie beztlenowe	wrażliwe $\leq 1$ mg/L

Szczepy gronkowców wrażliwych na metycylinę (wynik na podstawie oznaczania wrażliwości z użyciem krążka z cefoksytyną lub wartości MIC dla oksacyliny) są także wrażliwe na doripenem. Dla pozostałych paciorkowców, *Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae* nie ustalono wartości granicznych MIC doripenemu ze względu na zbyt małą liczbę danych o skuteczności klinicznej [3].

Niższe wartości graniczne MIC doripenemu w porównaniu do imipenemu i meropenemu (*Enterobacteriaceae* i *Acinetobacter spp.* EUCAST: wrażliwy  $\leq 2$  mg/L dla imipenemu i meropenemu; CLSI: wrażliwy  $\leq 4$  mg/L dla imipenemu i meropenemu; *Pseudomonas spp.*

EUCAST: wrażliwy  $\leq 4$  mg/L dla imipenemu oraz  $\leq 2$  mg/L dla meropenemu; CLSI: wrażliwy  $\leq 4$  mg/L dla imipenemu i meropenemu) zostały wyliczone biorąc pod uwagę stosowane w leczeniu niższe dawki doripenemu (500 mg) w stosunku do dawek imipenemu (750 mg) i meropenemu (do 2 g) [6].

Zalecenia Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii (Société Française de Microbiologie) [11] podają taką samą interpretację i wartości MIC doripenemu jak EUCAST oraz następującą interpretację oznaczania wrażliwości na doripenemu w metodzie dyfuzyjno-krażkowej (krażek z doripenemem 10  $\mu$ g):

<i>Enterobacteriaceae</i>	wrażliwy $\geq 24$ mm, oporny $< 19$ mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wrażliwy $\geq 24$ mm, oporny $< 19$ mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	wrażliwy $\geq 24$ mm, oporny $< 19$ mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	wrażliwy $\geq 23$ mm, oporny $< 23$ mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	wyłącznie oznaczanie MIC

### **Rekomendacje Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) dotyczące oznaczania wrażliwości na doripenem**

KORLD zaleca oznaczanie wrażliwości na doripenem w przypadku izolacji pałeczek *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* z materiałów pobranych od pacjentów z ciężkimi, powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, szpitalnym zapaleniem płuc, zwłaszcza w przypadku VAP oraz powikłanymi zakażeniami układu moczowego. Zgodnie z zaleceniami KORLD we wszystkich ciężkich zakażeniach wywołanych przez szczepy wielooporne oraz w przypadku niepowodzeń terapeutycznych należy bezwzględnie oznaczać MIC. Do interpretacji wyników badań należy stosować zalecenia EUCAST w przypadku oznaczania MIC, a w przypadku oznaczania lekowrażliwości metodą dyfuzyjno-krażkową, do czasu opublikowania zaleceń EUCAST dla tej metody, zalecenia Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii. Proponowane kryteria interpretacyjne przedstawia tabela 1.

Szczepy niewrażliwe na doripenem wg podanych w tabeli 1 kryteriów należy traktować tak samo, jak szczepy odporne na pozostałe karbapenemy i potwierdzać u nich mechanizmy oporności zgodnie z aktualnymi zaleceniami publikowanymi przez KORLD.

Tabela 1. Kryteria interpretacji wyników oznaczania wrażliwości na doripenem.

Drobnoustroje	Metoda dyfuzyjno-krażkowa wartości graniczne		Oznaczanie MIC wartości graniczne	
	wrażliwy	oporny	wrażliwy	oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L

## Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Doribax. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
2. Castanheira M., R. N. Jones, D. M. Livermore. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 63, 426-433, 2009.
3. EUCAST clinical MIC breakpoints. [www.escmid.org](http://www.escmid.org)
4. Goldstein E. J., D. M. Citron. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 63, 447-454, 2009.
5. Ikawa K., N. Morikawa, S. Uehara, K. Monden, Y. Yamada, N. Honda, H. Kumon. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 33, 276-279, 2009.
6. Livermore D.M. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 63, 455-458, 2009.
7. Marti S., J. Sánchez-Céspedes, V. Alba, J. Vila. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 33, 181-182, 2009.
8. Matthews S. J., J. W. Lancaster. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin. Ther.*, 31, 42-63, 2009.
9. Mendes R. E., P. R. Rhomberg, J. M. Bell, J. D. Turnidge, H. S. Sader. Doripenem activity tested against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 63, 415-425, 2009.
10. Snyderman D. R., N. V. Jacobus, L. A. McDermott. In vitro activities of doripenem, a new broad-spectrum carbapenem, against recently collected clinical anaerobic isolates, with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 4492-4496, 2008.
11. Pillar C. M., M. K. Torres, N. P. Brown, D. Shah, D. F. Sahn. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 4388-4399, 2008.
12. Rekomendacje Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii. [www.sfm.asso.fr](http://www.sfm.asso.fr)
13. Van Wart S. A., D. R. Andes, P. G. Ambrose, S. M. Bhavnani. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 63, 409-414, 2009.